

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
17. Mai 2001 (17.05.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/34216 A1

- (51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61L 24/00**,
27/58, 27/42
- (21) Internationales Aktenzeichen: **PCT/EP00/10133**
- (22) Internationales Anmeldedatum:
14. Oktober 2000 (14.10.2000)
- (25) Einreichungssprache: **Deutsch**
- (26) Veröffentlichungssprache: **Deutsch**
- (30) Angaben zur Priorität:
199 53 771.2 9. November 1999 (09.11.1999) **DE**
- (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): **CORIPHARM MEDIZINPRODUKTE
GMBH & CO. KG** [DE/DE]; Lagerstrasse 11-15, 64807
Dieburg (DE).
- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **WAHLIG, Helmut**
[DE/DE]; Römheldweg 16, 64287 Darmstadt (DE). **DIN-
GELDEIN, Elvira** [DE/DE]; Am Spitzenpfad 16, 63303
- Dreieich (DE). **WÜST, Edgar** [DE/DE]; Schulstrasse
53, 63110 Rodgau (DE). **SATTIG, Christoph** [DE/DE];
Ringstrasse 13, 64807 Dieburg (DE).
- (74) Anwälte: **ZENZ, Joachim, Klaus** usw.; Scheuergasse 24,
64673 Zwingenberg (DE).
- (81) Bestimmungsstaaten (national): **JP, US**.
- (84) Bestimmungsstaaten (regional): europäisches Patent (AT,
BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC,
NL, PT, SE).
- Veröffentlicht:**
- Mit internationalem Recherchenbericht.
 - Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen
eintreffen.
- Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: **ABSORBABLE BONE IMPLANT MATERIAL AND METHOD FOR PRODUCING THE SAME**

(54) Bezeichnung: **RESORBIERBARES KNOCHEN-IMPLANTATMATERIAL SOWIE VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG
DESSELBEN**

(57) Abstract: The invention relates to absorbable bone implant material produced from a powder component containing hydroxylapatite; and a liquid. Said powder component of the implant material essentially consists of a mixture of hydroxylapatite powder and calcium sulphate powder. The hydroxylapatite powder consists of synthetically produced, precipitated, highly pure crystalline nano-particles with a crystal size of 10-20 nm in width and 50-60 nm in length. The specific absorbent BET surface area of the nano-crystals is preferably 100-150m²/g.

(57) Zusammenfassung: Aus einer Hydroxylapatit enthaltenden pulverförmigen Komponente und Flüssigkeit aufbereitetes resorbierbares Knochen-Implantatmaterial. Die pulverförmige Komponente des Implantatmaterials besteht im wesentlichen aus einer Mischung von Hydroxylapatit- und Kalziumsulfatpulver, wobei das Hydroxylapatitpulver aus synthetisch hergestellten, gefällten hochreinen kristallinen Nano-Partikeln besteht, die eine Kristallgröße von 10-20 nm Breite und 50-60 nm Länge aufweisen. Die spezifische absorbierende BET-Oberfläche der Nano-Kristalle beträgt dabei vorzugsweise 100-150m²/g.

WO 01/34216 A1

Resorbierbares Knochen-Implantatmaterial sowie
Verfahren zur Herstellung desselben

Die Erfindung betrifft ein aus einer Hydroxylapatit enthal-
5 tenden pulverförmigen Komponente und Flüssigkeit aufberei-
tetes resorbierbares Knochen-Implantatmaterial sowie ein
Verfahren zur Herstellung desselben.

Die Bedeutung der Knochenersatzmaterialien, insbesondere in
10 den Bereichen Orthopädie, Traumatologie, Schädel-, Kiefer-
und Gesichtschirurgie, sowie Ododontologie nimmt noch immer
zu. Wesentliche Einsatzgebiete - sowohl in der Human- als
auch in der Veterinärmedizin - sind beispielsweise die
Überbrückung großer Knochendefekte bei Trümmerfrakturen so-
15 wie die Fixation kleiner Knochensplinter, das Auffüllen von
Knochendefekten bei Knochenzysten und nach der Beseitigung
von Knochentumoren, das Auffüllen von Hohlräumen bei chro-
nischer Osteomyelitis, der Einsatz bei Substanzverlusten an
Alveolen oder Kieferknochen und die Verwendung als Träger-
20 material, z.B. für Antibiotika, Zytostatika und osteogene
Substanzen. Ihrem breiten Indikationsgebiet entspricht die
weltweit von Jahr zu Jahr steigende Zahl der Anwendungen
von Knochenersatzmaterialien. Einige Gründe hierfür sind
die steigende Lebenserwartung, die zunehmende Industriali-
25 sierung, die steigende Verkehrsdichte und immer bessere
chirurgische Techniken, die einen immer breiteren Einsatz

dieser Materialien möglich machen. Der Bedarf an Knochener-
satzmaterialien ist deshalb so groß, weil das in dieser
Hinsicht am besten geeignete Material, die autogene Spon-
giosa, nur in sehr begrenztem Maße zur Verfügung steht. Au-
ßerdem bedingt deren Anwendung stets eine zweite, zusätzli-
che Operation, die ihrerseits mit allen medizinisch-chirur-
gischen Risiken eines operativen Eingriffes verbunden ist,
wobei der dabei entstehende Defekt in den meisten Fällen
wiederum einer Auffüllung - mit einem Knochenersatzmaterial
- bedarf.

Allogener Knochen - als nächstbestes Implantatmaterial -
ist heute kaum noch einsetzbar, weil dabei ein hohes Risiko
für eine Übertragung infektiösen Materials wie u.a. Hepati-
tis- und HIV-Viren, oder die Kreutzfeld-Jacob-Erkrankung
besteht und die Bereitstellung eines entsprechend geprüf-
ten, unbedenklichen Materials, sowie die damit verbundene
Betreibung von Knochenbanken, einen kaum zu erbringenden
finanziellen Aufwand erfordert.

Knochenersatzmaterialien, die die an sie zu stellenden ho-
hen biologischen und chemisch-physikalischen Voraussetzun-
gen erfüllen, sind also eine medizinische und volkswirt-
schaftliche Notwendigkeit und das Entwicklungsziel zahlrei-
cher Forschungsgruppen.

Im Laufe der Jahre wurden neben vielen anderen einige Im-
plantatmaterialien entwickelt, die eine breite Anwendung
gefunden haben und die den heutigen medizinischen und
rechtlichen Ansprüchen an Medizinprodukte zwar weitgehend
genügen, daneben aber die an derartige medizinische Präpa-
rate zu stellenden Anforderungen hinsichtlich Verfügbar-
keit, Reinheit, Reproduzierbarkeit, Standardisierbarkeit,
physikalisch-chemischer Stabilität oder Verträglichkeit
nicht immer erfüllen. Insbesondere werden Hydroxylapatit-
Keramiken, als im wesentlichen nicht abbaubare Produkte und
in letzter Zeit in der Gruppe der resorbierbaren Knochener-

satzstoffe wieder erneut in der Hauptsache Kalziumsulfat ("Plaster of Paris", Hemihydrat des Kalziumsulfats) häufiger verwendet.

5 Hydroxylapatit, das in kompakter und poröser Form, als stückiges Material oder als Granulat bzw. Pulver, zur Implantation kommt, ist praktisch nicht abbaubar und verbleibt daher nahezu unverändert auf immer im Organismus. Im Hinblick auf die knöcherne Integration sind es insbesondere
10 poröse Implantate mit einem interkonnektierenden Hohlraumsystem, die, paßgenau in Form von Blöcken oder Zylindern implantiert, mit einem möglichst großflächigen innigen Verbund mit dem Wirtsknochen, die besten Ergebnisse erzielen. Entsprechende Tierversuche haben gezeigt, daß innerhalb ei-
15 niger Monate die einen knöchernen Defekt ausfüllenden Implantate von den Kontaktflächen her von neugebildetem Knochen durchwachsen werden, der dabei die Oberfläche des Porensystems wie eine Tapete überzieht.

20 Der wesentliche Nachteil des Hydroxylapatits als Werkstoff ist seine materialimmanente Sprödigkeit, so daß derartige Implantate nie die mechanische Festigkeit - insbesondere nicht die Elastizität - des umgebenden Wirtsknochens erreichen, was ihren medizinischen Anwendungsbereich stark ein-
25 engt. Zwar konnte gezeigt werden, daß nach ihrer Einheilung poröse Hydroxylapatitzylinder mechanisch fester waren, als die Ausgangsform, doch zeigte sich gleichzeitig, daß die Stege zwischen den Poren Risse und Spalten aufwiesen, die wiederum eine Schwächung des Implantats möglich erscheinen
30 lassen. Da diese Art der Implantate dauerhaft im Organismus verbleiben, stellen sie auch auf Dauer Fehlstellen dar, die insbesondere in mechanisch stark belasteten Knochenbereichen zu einer dauerhaften Schwächung des Wirtsknochens und einem permanenten Frakturrisiko führen können.

Auf der anderen Seite verfügt Hydroxylapatit als Material über biologisch sehr positiv zu bewertende interaktive Eigenschaften mit dem Wirtsgewebe.

5 Um die Nachteile eines nicht resorbierbaren Knochenersatzes, die auch nach seiner völligen knöchernen Integration auf Dauer fortbestehen, zu umgehen, galten in den letzten Jahren die Forschungsbemühungen zunehmend abbaubaren Implantatmaterialien. Hierbei hat insbesondere Kalziumsulfat
10 eine interessante Wiederentdeckung gefunden, liegt doch, neben vielen neueren Publikationen, ein erster Bericht bereits von 1892 vor, wo "Plaster of Paris" für die Auffüllung tuberkulöser bzw. osteomyelitischer Knochendefekte verwendet wurde.

15 Kalziumsulfat, das wie Hydroxylapatit über gute biologische Eigenschaften verfügt, wird allerdings - im Gegensatz zu diesem - im Organismus sehr rasch und in Abhängigkeit von Form und Volumen innerhalb weniger Wochen bis Monate vollständig abgebaut und resorbiert.
20

Diese an sich sehr erwünschte und vorteilhafte Eigenschaft wird allerdings dadurch konterkariert, daß das Implantat meist deutlich schneller abgebaut wird, als der Knochen vom
25 Implantatbett aus nachwachsen kann, so daß in diesen Fällen wieder Hohlräume entstehen, die in der Regel dann nicht mehr von Knochen sondern von Bindegewebe ausgefüllt werden.

In der WO 87/05521 A1 wird ein Knochen-Implantatmaterial
30 beschrieben, das als plastische, formbare Masse für die Auffüllung von Knochendefekten vorgesehen ist. Die Masse besteht aus gesintertem Hydroxylapatit-Granulat mit einer Korngröße von 250-5000µm, das weitgehend unlöslich bzw. im Organismus nicht abbaubar ist und Kalziumsulfat-Hemihydrat.
35 Bei den beschriebenen Materialien handelt es sich um käufliche Produkte, die bezüglich ihrer Herstellung, den physikalisch-chemischen und medizinischen Eigenschaften und ins-

besondere ihrer Reinheit nicht näher definiert sind. Die trockenen Komponenten werden im Verhältnis von 70-60% zu 30-40% gemischt und mit einer geeigneten Flüssigkeit (Wasser, physiolog. Kochsalzlösung) zu einer formbaren Masse angeteigt, die sich nach ihrer Applikation in situ verfestigt. Laut Beschreibung löst sich das Kalziumsulfat im Knochendefekt sehr rasch (innerhalb weniger Tage bis einiger Wochen) auf. Die auf diese Weise zwischen den dann mehr oder weniger lose im Defekt liegenden Hydroxylapatit-Granula entstehenden Hohlräume sollen den Einwuchs von neugebildetem Knochen ermöglichen. Aufgrund allgemein bekannter medizinischer Erkenntnisse aus den physiologischen Vorgängen bei der Knochenheilung erscheint das beschriebene Produkt, sowie seine Anwendungsweise, in verschiedener Hinsicht als problematisch. Bei der als Vorteil herausgestellten sehr raschen Auflösung des Kalziumsulfates besteht die Gefahr, dass dieses schneller gelöst ist, als neuer Knochen nachwachsen kann. In diesem Fall würden die Hydroxylapatit-Granulate, die keine gegenseitige Verbindung aufweisen und damit als Implantatmasse keinerlei mechanische Stabilität besitzen, durch Bindegewebe umwachsen und der Defekt würde nicht durch Knochen aufgefüllt. Diese Gefahr erscheint auch deshalb gegeben, weil die Druckfestigkeit des Füllmaterials schon bei dieser in vivo-Prüfung in Kochsalzlösung bereits nach 2 Tagen um 53% reduziert war. Die Ergebnisse der beschriebenen Tierversuche sind nicht überzeugend. So werden "kleine Defekte (small holes)" in der Kaninchentibia erwähnt, die aber bekanntlich auch ohne Auffüllung im Zuge der physiologischen Reparaturvorgänge knöchern durchbaut werden. Auch die Defekte nach Zahnextraktionen bei Beagle-Hunden waren nur von geringer Größe. Mit und ohne Implantat waren die Defekte gleichermaßen nach 7-10 Tagen von Zahnfleisch überwachsen.

In den beiden Patentschriften EP 0 159 087 A1 und EP 0 159 089 A1 werden resorbierbare Implantatmaterialien als Wirkstoffträger für die Freisetzung von Medikamenten in Knochen

oder Weichteilen beschrieben. Die Materialien bestehen jeweils aus zwei Komponenten. Im ersten Fall werden Kalziumsulfat- und Kalziumkarbonatpulver im Verhältnis 0,3 zu 1,0 und ein Medikament gemischt und dann mit Wasser angeteigt. Nach der Verfestigung der Masse kann sie z.B. als Antibiotikum-Träger in den Organismus verbracht werden. Durch den Zusatz von Kalziumkarbonat wird das Implantat sehr viel langsamer abgebaut als Gips (innerhalb mehrerer Monate), so dass für den Heilungsprozess genügend Zeit bleiben dürfte, um das Implantat z.B. in einem Knochendefekt durch neugebildeten Knochen zu ersetzen. Im zweiten Fall wird Kalziumsulfat mit Kalziummonohydrogenphosphat gemischt und die trockene Masse anschließend auf 700°C bis zur Schmelze des Kalziumhydrogenphosphates erhitzt. Die dabei entstehende mikroporöse Masse kann durch Imprägnation mit Medikamenten beschickt und als Medikamententräger in den Organismus verbracht werden. Keine der genannten Pulverkomponenten sind bezüglich ihrer chemisch-/physikalischen und/oder medizinischen Eigenschaften näher definiert.

Schließlich wird in der Patentanmeldung GB 2 323 083 A die Herstellung eines Implantatmaterials für die Auffüllung von Knochendefekten beschrieben, das aus einer Mischung von gesinterten oder nicht gesinterten Hydroxylapatit-Granula mit einer Größe von 100-400-5000 µm und einem Hydroxylapatitpulver mit einer Teilchengröße von 1-40 µm im Verhältnis von 1 : 0,1 bis 1 : 1 besteht. Diese Mischung wird trocken oder als wässrige Suspension gegebenenfalls unter Zusatz von Dispersions- oder Bindemitteln auf 800-1200°C erhitzt. Durch diesen Sintervorgang werden die größeren Granula durch das feine Pulver miteinander verbunden, so dass Formkörper (Blöcke) hergestellt werden können, die für die Auffüllung von Knochendefekten verwendet werden. Da unregelmäßige Knochendefekte nicht formschlüssig durch Blöcke aufgefüllt werden können, werden die Blöcke bei der Applikation durch Fingerdruck zerstört und so in die Ausgangsgranula zerlegt, die dann zur Defektauffüllung verwendet wer-

den kann. Als gesintertes Hydroxylapatit ist das Implantatmaterial im Organismus nicht abbaubar. Ist schon aufgrund der bestehenden medizinischen Erkenntnisse die Auffüllung von Knochendefekten mit einzelnen größeren Granula wegen
5 der damit verbundenen mechanischen Instabilität des Implantates problematisch und eine knöcherne Durchbauung des Implantates zu bezweifeln, so entbehrt das in der o.g. Patentschrift dargelegte Verfahren durchaus jeder Logik. Es muss nämlich gefragt werden, warum zunächst in einem aufwendigen
10 Fertigungsprozess aus Granula Formkörper hergestellt werden, die als solche für die Defektauffüllung nur schlecht geeignet sind, um dann - zum Ausgleich dieses Nachteiles - bei der Applikation die Formkörper wieder zu zerstören, um die Ausgangsgranula darzustellen und zu
15 implantieren.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein resorbierbares Implantatmaterial, insbesondere für die Verwendung in Chirurgie, Orthopädie, Traumatologie und im Dentalbereich,
20 das die Vorzüge von Hydroxylapatit und Kalziumsulfat mit einander verbindet und gleichzeitig deren Nachteile vermeidet, sowie ein Verfahren zur Herstellung eines solchen Implantatmaterials zu schaffen.

Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß dadurch gelöst, dass die pulverförmige Komponente im wesentlichen aus einer Mischung von Hydroxylapatit- und Kalziumsulfatpulver besteht, wobei
25 das Hydroxylapatitpulver aus synthetisch hergestellten gefällten hochreinen kristallinen Nano-Partikeln besteht, die
30 eine Kristallgröße von 10-20 nm Breite und 50-60 nm Länge aufweisen.

Die spezifisch absorbierende BET-Oberfläche der Nano-Kristalle beträgt dabei 100-150 m²/g.

35 Das erfindungsgemäße Implantatmaterial muß dabei nicht unbedingt in Form von Formkörpern zum Zwecke der passgenauen

Implantation vorliegen, weil deren "press fit" Implantation in der Praxis oft erhebliche Schwierigkeiten bereitet, sondern kann beispielsweise auch in Form einer sich nach der Applikation verfestigenden Masse implantierbar sein, was die Applikation sehr erleichtert und außerdem den Vorteil hat, daß auch sehr unregelmäßig begrenzte Defekte vollständig aufgefüllt werden können. Bei dieser Art der Defektauffüllung kann so auch das unerwünschte Einsprossen von Bindegewebe in die Defekte vermieden werden. Darüber hinaus soll das Material aber auch in Form eines Granulates bzw. kleiner bis größerer Formkörper, insbesondere der von Kugeln oder Zylindern einsetzbar sein, weil sich diese Anwendungsformen bei bestimmten Indikationen ebenfalls zur Defektauffüllung bewährt haben, sich darüber hinaus aber auch sehr gut als Wirkstoffträger eignen, wobei das Implantat selbst in jedem Fall aber in einer biologisch adäquaten Zeit abbaubar bzw. resorbierbar sein sollte.

Die beiden Komponenten der neuen, erfindungsgemäßen Knochenersatzmaterialien, Hydroxylapatit und Kalziumsulfat, sollen nachfolgend näher charakterisiert werden:

Es hat sich gezeigt, daß die erfindungsgemäße Forderung nach einem resorbierbaren Hydroxylapatit überraschend gut durch eine besondere Form eines Hydroxylapatits erfüllt werden kann. Bei dem erfindungsgemäß verwendeten Material handelt es sich um ein Hydroxylapatit, das im Gegensatz zu allen bisher als Implantate verwendete Hydroxylapatit-Materialien nicht einem Sinterungsprozess unterworfen wird, sondern auf synthetischem Weg durch einen Fällungsvorgang hergestellt wird. Das so gewonnene Material ist weiterhin dadurch charakterisiert, daß es aufgrund des besonderen Herstellungsverfahrens absolut rein ist und in Form kleinster Kristalle (sogenannter Nano-Partikel) vorliegt. Die Kristallgröße dieses Materials beträgt 10-20 nm Breite und 50-60 nm Länge, und kommt damit sehr nahe an die Größe der Apatitkristalle im menschlichen Knochen von 5-10 nm

heran. Die spezifische absorbierende BET-Oberfläche der Nano-Kristalle beträgt ca.100-150 m²/g.

Ein derartiges kristallines Hydroxylapatitmaterial ist in
5 der EP 0 664 133 B1 beschrieben. Allerdings wird in der ge-
nannten Patentschrift eine wässrige Paste mit einem Anteil
von 18 - 36 Gew.% des genannten Hydroxylapatits bean-
sprucht. Für eine derartige Paste konnten in standardisier-
ten Tierversuchen sehr gute regenerative Eigenschaften in
10 Bezug auf eine Stimulierung der körpereigenen Knochenhei-
lung beobachtet werden. Voraussetzung war allerdings, daß
die mit der Paste aufgefüllten, zylindrischen Defekte durch
einen Deckel verschlossen wurden, so daß die Paste nach der
Applikation nicht aus dem Defekt entweichen konnte. Der
15 große Nachteil einer derartigen Anwendungsform in Gestalt
einer wässrigen Paste liegt nämlich darin, daß sie, insbe-
sondere bei größeren, sowie flachen, muldenartigen Defekten
durch Blut- und/oder körpereigene Sekrete weiter verflüs-
sigt und vorzeitig aus dem Defektlager ausgeschwemmt wird.

20 Demgegenüber wird beim erfindungsgemäßen Implantationsmate-
rial ein aus Hydroxylapatit-Nano-Partikeln bestehendes Pul-
ver verwendet, das einerseits die guten biologischen Eigen-
schaften der Nano-Partikel besitzt, wobei es insbesondere
25 wichtig ist, daß derartige Apatitkristalle, im Gegensatz zu
gesinterten Hydroxylapatitkristallen, die im Körper nicht
abgebaut werden, voll resorbierbar sind, auf der anderen
Seite aber so lange die knöchernen Defekte ausfüllt und
verschließt, bis in der Folge einer langsamen, physiolo-
30 gisch ablaufenden Resorption, das Implantat zeitgerecht
durch neugebildeten, körpereigenen Knochen ersetzt wird.

Es wurde nun gefunden, daß zur Kombination mit den Hy-
droxylapatit-Nano-Partikeln zum Zwecke einer Verfestigung
35 des Apatitpulvers, oder auch um aus diesem stückige Mate-
rialien, z.B. Granulate bzw. Formkörper für die Defektauf-
füllung bei besonderen medizinischen Indikationen, oder als

Wirkstoffträger, ein auf synthetischem Weg hergestelltes Kalziumsulfat besonders geeignet ist. Ein solches erfindungsgemäßes Material besitzt außerdem den Vorteil, daß es - anders als die üblicherweise verwendeten "Plaster of Paris"-Materialien natürlicher Herkunft - als praktisch 100% reines, sehr hochwertiges Produkt, in gleichbleibender Qualität, reproduzierbar hergestellt werden kann und insbesondere keine im medizinischen oder physikalisch-chemischen Sinn unerwünschte oder schädliche Komponenten, Beimengungen oder Verunreinigungen enthält, so daß das Material standardisierbar ist und auf diese Weise insbesondere den Richtlinien der Medizinprodukteverordnung und des Arzneimittelrechts genügt.

Das beim erfindungsgemäßen Implantatmaterial verwendete Kalziumsulfatpulver besteht daher aus einem synthetisch hergestellten α -Subhydrat (Bassanit) mit $n\text{H}_2\text{O}$ (wobei $n < 1$ ist und sich 0,5 nähert) und in welchem zusätzlich ein Anteil von 5-10 % Kalziumoxid enthalten sein kann. Die spezifische, absorbierbare BET-Oberfläche beträgt 1,8-2,7, vorzugsweise 2,0-2,3 m^2/g .

In entsprechenden Untersuchungen mit Materialien unterschiedlicher BET-Oberfläche hat sich überraschenderweise gezeigt, daß für den gewünschten biologischen bzw. therapeutischen Effekt der Kombination aus Apatit-Nano-Partikeln und dem beschriebenen Kalziumsulfat ein Verhältnis der spezifischen Oberflächen der zu kombinierenden Pulveranteile von Hydroxylapatit und Kalziumsulfat von ca. 150 : 2 m^2/g ganz besonders vorteilhaft für die biologischen Effekte, sowohl der in situ sich verfestigenden Masse, als auch bei Anwendung in Form von stückigen Formkörpern, Granulaten, Kugeln, Zylindern etc. ist.

Weiterhin wurde gefunden, daß die sich nach der Implantation in den aufgefüllten Defekten verfestigende Masse vorteilhafterweise aus Hydroxylapatit-Nano-Partikel-Pulver mit

einem Anteil von 15-45 %, vorzugsweise 20-30 %, des erfindungsgemäßen Kalziumsulfatpulvers besteht. Ein solches Pulvergemisch wird vor der Applikation mit 1-2 Teilen Wasser zu einer viskösen Masse verarbeitet, die sich nach der Implantation in situ verfestigt. Tierversuche haben gezeigt, daß nach der Applikation einer solchen Masse, diese als osteokonduktive Matrix das Einsprossen von Blutgefäßen und das Absiedeln knochenbildender Zellen ermöglicht, im knöchernen Defekt ein Zerfall der Matrix und deren Resorption einsetzt, wobei dieses Material die Knochenneubildung im Defektbereich stark anregt und insbesondere eine rasche Neoangiogenese, als Voraussetzung für jede anschließende knöcherne Konsolidierung, auslöst. Absolut überraschend und unerwartet und völlig abweichend von Erfahrungen mit anderen Hydroxylapatit-Implantaten hat sich dabei gezeigt, dass zu einem frühen Zeitpunkt bereits nach ca. 10 Tagen Vorläufer der knochenbildenden Zellen über die neugebildeten Kapillaren an den Implantationsort wandern, sich im Bereich der Apatit-Nanokristalle absiedeln und dort neuen Knochen bilden, der zunächst vorwiegend als Geflechtknochen vorliegt, sich dann aber in Lamellenknochen umwandelt. So konnte die übliche Zeit der Durchbauung eines knöchernen Defektes mit einem Durchmesser von 6 mm bei Kaninchen von 5-6 Wochen nach Auffüllung mit einer porösen gesinterten Keramik, nach Auffüllung mit einer Kombination aus Apatit-Nano-Partikeln und Kalziumsulfat auf 2,5-3 Wochen verkürzt werden. Der hohe Anteil von 70 - 80 Gew.% der Nano-Partikel in der Implantatmasse verhindert dabei einen zu raschen Abbau des Kalziumsulfats, so daß die Rate der Resorption des Implantates mit der physiologischen Rate des neugebildeten Knochens sehr gut zur Übereinstimmung gebracht wird.

Bei Verwendung des erfindungsgemäßen Kombinationsmaterial-Implantats ist dieser biologische Prozeß durch eine außerordentlich gute Verträglichkeit des Implantatmaterials gekennzeichnet, was sich insbesondere in dem Fehlen von Entzündungsreaktionen und durch das Ausbleiben von Serombil-

dungen deutlich macht. Gerade derartige Reaktionen und insbesondere die häufig auftretenden Serome sind es, die bei anderen Implantatmaterialien den Heilungsverlauf - vor allem in den ersten 2 bis 3 Wochen - stören und damit auch die Knochenneubildung wesentlich verzögern. Bei herkömmlichen Kalziumsulfatimplantaten sind derartige Erscheinungen immer wieder beschrieben worden. Ein Phänomen, das mit dafür verantwortlich ist, daß Gips, trotz jahrzehntelanger klinischer Bemühungen, nie therapeutisch voll befriedigte und in den zurückliegenden Jahren keine breite Anwendung erfahren hat. Bei der Suche nach den Gründen hierfür hat sich gezeigt, daß offensichtlich der saure pH-Wert des Kalziumsulfats im Bereich von pH6 an diesen Vorgängen einen wesentlichen Anteil hat.

Überraschenderweise hat sich nun gezeigt, daß bei der Kombination der erfindungsgemäßen Materialien das Nano-Partikelpulver zu einer Verschiebung des pH-Wertes in den neutralen oder leicht alkalischen Bereich führt und dass von diesem Material eine Pufferwirkung ausgeht. Es ist seit langem bekannt, daß bei den biologischen Vorgängen der Gewebsregeneration und der Knochenheilung vom Organismus ein leicht alkalischer pH-Wert bevorzugt wird und für die Reparaturvorgänge sehr vorteilhaft ist. Insbesondere werden dadurch die Verzögerungen des Heilungsverlaufes, hervorgerufen durch Gewebeirritationen im sauren Milieu, vermieden, was das überraschend günstige, rasche und überlegene Heilungsmuster der erfindungsgemäßen Materialkombination erklärt. Dieser Effekt, nämlich das Erreichen eines leicht alkalischen pH-Wertes, wird durch einen geringen Anteil von 2-15 Gew.% an Kalziumoxid im Kalziumsulfat noch verstärkt.

Ein weiterer, ganz wesentlicher Vorteil im Vergleich zu bekannten Implantatmaterialien und insbesondere der Paste aus Nano-Partikeln ist, daß das erfindungsgemäße Knochenersatzmaterial infolge seiner verwendeten Kombinationspartner

nach der Implantation im Röntgenbild sehr gut darstellbar ist.

In diesem Zusammenhang wurde weiterhin festgestellt, daß die erfindungsgemäße Masse unmittelbar nach dem Anmischen durch einen injektionsspritzen-ähnlichen Applikator mit entsprechend dimensionierter Kanüle, ggf. auch perkutan unter Röntgenkontrolle, in den knöchernen Defekt injiziert werden kann, wo sie dann zur Verfestigung gelangt.

Bei verschiedenen Indikationen im chirurgisch-orthopädischen, kieferchirurgischen und traumatologischen Bereich ist es vorteilhaft, anstelle oder zusätzlich zu einer plastischen Masse auch vorab verfestigtes stückiges Material, d.h. Formkörper wie z.B. Granulate, Kugeln, Zylinder, Prismen, Quader, etc., verschiedener Dimensionen für Defektauffüllungen und -sanierungen zur Verfügung zu haben.

Es hat sich nun gezeigt, daß - unter Aufrechterhaltung ihrer sehr vorteilhaften biologischen Eigenschaften - die erfindungsgemäße Kombination von Apatit-Nano-Partikeln und Kalziumsulfat für die Herstellung derartiger stückiger Formkörper verwendet werden kann.

In vielen Fällen kann es vorteilhaft sein, Implantatmaterialien, entweder zur Vermeidung von Infektionen im Gefolge der operativen Materialapplikation, oder zur sicheren Anwendung derartiger Implantate zur Sanierung osteomyelitischer Knochendefekte, mit einem oder mehreren geeigneten Antibiotika zu kombinieren. Auch wurde die Beladung derartiger Knochenersatzmaterialien mit anderen pharmazeutischen Wirkstoffen und Wachstumsfaktoren beschrieben.

Es hat sich nun gezeigt, daß die erfindungsgemäße Materialkombination für die Beschickung mit pharmazeutischen Wirkstoffen sehr gut geeignet ist. Durch die Mischung der beiden Komponenten mit Wasser können Formkörper verschiedener

Größe und Gestalt hergestellt werden, die anschließend durch ein geeignetes Verfahren, wie beispielsweise einer Behandlung mit β -oder γ -Strahlen, oder die Begasung mit Ethylenoxid, sterilisiert werden können. Für die Sterilisation der Ausgangsmaterialien für die sich im Organismus verfestigenden Implantatmasse kommt eine Bestrahlung mit β -oder γ -Strahlen in Betracht.

Im Gegensatz zu bekannten Verfahren, bei denen beispielsweise dem Kalziumsulfatpulver oder dem Wasser Wirkstoffe zugesetzt werden, so daß diese bei der Herstellung des Materials in die Matrix gelangen (DE 196 20 117 C1; EP 0 159 087 A1) hat sich gezeigt, daß es sehr vorteilhaft ist, zunächst Granulate oder Formkörper aus den erfindungsgemäßen Materialkombinationen herzustellen, diese zu sterilisieren und dann erst mit geeigneten sterilen Wirkstofflösungen mit Antibiotika oder Wachstumsfaktoren als Wirkstoffen unter sterilen Bedingungen zu imprägnieren.

Überraschenderweise kann durch ein besonderes Mischungsverhältnis der beiden erfindungsgemäßen Komponenten und die Beobachtung des genannten bestimmten Verhältnisses der spezifischen BET-Oberflächen, sowie einem standardisierten Anmischverfahren, eine Matrix erzielt werden, die über eine standardisierbare und reproduzierbare Wasseraufnahmekapazität zwischen 46,6 und 68,3 Gew.% verfügt. Diese ermöglicht einerseits das problemlose und ebenso standardisierbare Tränken der Matrix mit den Wirkstofflösungen. Andererseits wurde gefunden, daß es auf diese Weise möglich ist, nicht nur durch die steuerbare Flüssigkeitsaufnahme die Beschickungsmenge für die zu tränkenden Formkörper in engen Grenzen festzulegen, sondern daß auch die anschließende Wirkstofffreisetzung - in vitro, wie auch im biologischen Milieu nach der Implantation - reproduzierbar und insbesondere protrahiert erfolgt, wodurch mit derartigen Implantatkörpern gleichermaßen eine prophylaktische und/oder therapeutische Wirkung erzielt werden kann.

Außerdem besitzt dieses Implantatsystem den großen Vorteil, daß der behandelnde Arzt nicht nur - wie bei bekannten Materialien - ein Implantat mit nur einem vorgegebenen Wirkstoff in nur einer festgelegten Konzentration zur Verfügung hat, sondern anhand einer, auf dieses System abgestimmten Palette von sterilen Wirkstofflösungen in verschiedenen Konzentrationen, je nach Lage der individuellen klinischen Situation und ggf. des bakteriologischen Befundes eines bestimmten Patienten, unmittelbar vor der Implantation den günstigsten und für diese besondere Indikation geeignetsten Wirkstoff auswählen kann, die Tränkung unter sterilen Bedingungen mit Hilfe eines bereitgestellten Sets selbst vornimmt und dann das beschickte Material unmittelbar implantiert. Natürlich sind auf diese Weise auch Beladungen der Granulate oder Formkörper mit Wirkstoffkombinationen auf einfache Weise möglich, was dem Operateur eine sehr große therapeutische Breite und neue Möglichkeiten bei der gezielten lokalen Wirkstoffapplikation eröffnet.

P a t e n t a n s p r ü c h e

=====

- 5 1. Aus einer Hydroxylapatit enthaltenden pulverförmigen
Komponente und Flüssigkeit aufbereitetes resorbierbares
Knochen-Implantatmaterial,
dadurch gekennzeichnet,
dass die pulverförmige Komponente im wesentlichen aus
10 einer Mischung von Hydroxylapatit- und Kalziumsulfatpulver
besteht, und
dass das Hydroxylapatitpulver aus synthetisch herge-
stellten, gefällten hochreinen kristallinen Nano-Partikeln
besteht, die eine Kristallgröße von 10-20 nm Breite und 50-
15 60 nm Länge aufweisen.
2. Implantatmaterial nach Anspruch 1, dadurch gekennzeich-
net, dass die spezifische absorbierende BET-Oberfläche der
Nano-Kristalle 100-150m²/g beträgt.
- 20 3. Implantatmaterial nach Anspruche 1 oder 2, dadurch ge-
kennzeichnet, dass das Kalziumsulfatpulver aus einem syn-
thetisch hergestellten, hochreinen Alfa-Subhydrat
(Bassanit) mit nH₂O (wobei n<1 und annähernd 0,5 ist) be-
steht.
- 25 4. Implantatmaterial nach Anspruch 3, dadurch gekennzeich-
net, dass die spezifische, absorbierende BET-Oberfläche der
Kalziumsulfatpartikel 1,8-2,7 m²/g, vorzugsweise 2,0-2,3
30 m²/g beträgt.
5. Implantatmaterial nach Anspruch 3 oder 4, dadurch ge-
kennzeichnet, dass das Kalziumsulfatpulver einen zusätzli-
chen Anteil von 2-15 Gw.%, vorzugsweise 5-10 Gew.%,
35 Kalziumoxid enthält.

6. Implantatmaterial nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass das BET-Oberflächenverhältnis der Mischung aus Apatit-Nano-Partikel und Kalziumsulfat-Partikeln etwa $150 : 2 \text{ m}^2/\text{g}$ beträgt.

7. Implantatmaterial nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass der Anteil an Hydroxylapatitpulver in der pulverförmigen Komponente 85-55 Gew.%, vorzugsweise 80-70 Gew.%, beträgt.

8. Implantatmaterial nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass die pulverförmige Komponente vor ihrer Aufbereitung durch β - oder γ -Strahlung sterilisiert ist.

9. Implantatmaterial nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass die sterile pulverförmige Komponente mit sterilem Wasser zu einer zunächst viskösen und sich dann verfestigenden Masse aufbereitet ist.

10. Implantatmaterial nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass der Anteil des sterilen Wassers bei der Aufbereitung der viskösen Masse 100-200 Gew.%, bezogen auf das Gewicht der pulverförmigen Komponenten beträgt.

11. Implantatmaterial nach Anspruch 9 oder 10, dadurch gekennzeichnet, dass die visköse Masse einen leicht alkalischen pH-Wert im Bereich von pH 7,5-8,2 aufweist.

12. Implantatmaterial nach einem der Ansprüche 9 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass die Masse nach der Aufbereitung eine fließfähige plastische Konsistenz aufweist.

13. Implantatmaterial nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass es in Form von Granulaten verschiedener Korngrößen oder Formkörper, insbesondere Kugeln, Zylinder, Prismen oder Quader verschiedener Dimensionen
5 vorliegt.

14. Implantatmaterial nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, dass die pulverförmigen Komponenten mit 100-200 Gew.% destiliertem Wasser, bezogen auf das Gewicht der pulverförmigen Komponenten, aufbereitet und in Formen verfestigt ist.
10

15. Implantatmaterial nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, dass das in den Formen verfestigte Material zu einer granulatförmigen Konsistenz zerkleinert ist..
15

16. Implantatmaterial nach einem der Ansprüche 13 bis 15, dadurch gekennzeichnet, dass es auf eine standardisierte reproduzierbare Wasseraufnahmekapazität eingestellt ist.
20

17. Implantatmaterial nach einem der Ansprüche 13 bis 16, dadurch gekennzeichnet, dass die Formkörper nach ihrer Aushärtung durch Bestrahlung mit β - oder γ -Strahlen oder durch die Begasung mit Ethylenoxid sterilisiert und steril abgepackt sind.
25

18. Implantatmaterial nach einem der Ansprüche 13 bis 17, dadurch gekennzeichnet, dass die Formkörper vor der Applikation mit sterilen pharmazeutischen Wirkstofflösungen getränkt sind.
30

19. Implantatmaterial nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, dass als Wirkstofflösungen flüssig aufbereitete Antibiotika oder Wachstumsfaktoren vorgesehen sind.

20. Implantatmaterial nach Anspruch 18 oder 19, dadurch gekennzeichnet, dass die Formkörper in Kombination aus zwei oder mehr verschiedenen Wirkstofflösungen getränkt sind.

5

21. Verfahren zur Herstellung eines Knochen-Implantatmaterials aus einer Hydroxylapatit enthaltenden pulverförmigen Komponente mit Wasser,

d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t ,

10

dass die pulverförmige Komponente durch Mischen von 85-55 Gew.% Hydroxylapatitpulver aus hochreinen Hydroxylapatit-Teilchen mit einer Kristallgröße von 10-20 nm Breite und 50-60 nm Länge mit 15-45 Gew.% Kalziumsulfatpulver in Form eines hochreinen α -Subhydrats mit nH_2O (wobei $n < 1$ und annähernd 0,5 ist) hergestellt und die so entstandene Pulvermischung mit einem Anteil von 100-200 Gew.% sterilem Wasser zu einer zunächst viskösen Masse aufbereitet wird, die sich anschließend zu einem Körper verfestigt.

15

20

22. Verfahren nach Anspruch 21, dadurch gekennzeichnet, dass dem Kalziumsulfatpulver vor oder während des Vermischens mit dem Hydroxylapatitpulver 5-10 Gew.% pulverförmiges Kalziumoxid zugegeben wird.

25

23. Verfahren nach Anspruch 21 oder 22, dadurch gekennzeichnet, dass die pulverförmige Komponente vor ihrer Aufbereitung durch Bestrahlung mit β - oder γ -Strahlen sterilisiert wird.

30

24. Verfahren nach einem der Ansprüche 21 bis 23, dadurch gekennzeichnet, dass die zunächst visköse aufbereitete Masse in Formen eingebracht, dort verfestigt und aus den Formen dann als stückige Formkörper ausgetragen wird.

25. Verfahren nach Anspruch 24, dadurch gekennzeichnet, dass die Formkörper durch Bestrahlung mit β - oder γ -Strahlen oder durch eine Begasung mit Ethylenoxid sterilisiert und dann steril verpackt werden.

5

26. Verfahren nach Anspruch 24 oder 25, dadurch gekennzeichnet, dass die sterilen Formkörper vor der Applikation mit einer pharmazeutischen Wirkstofflösung getränkt werden.

10

27. Verfahren nach Anspruch 24 oder 25, dadurch gekennzeichnet, dass die sterilen Formkörper vor der Applikation mit einer Kombination aus zwei oder mehreren pharmazeutischen Wirkstofflösungen mit unterschiedlichen Wirkstoffen getränkt werden.

15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 00/10133

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61L24/00 A61L27/58 A61L27/42

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61L

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 87 05521 A (UNIV NEW JERSEY MED) 24 September 1987 (1987-09-24) cited in the application page 3, line 10 - page 4, line 16 page 10, line 1 - line 23 ---	1-27
A	EP 0 664 133 A (OSTIM AOZT) 26 July 1995 (1995-07-26) cited in the application abstract ---	1-27
A	US 5 824 087 A (ASPDEN RICHARD MALCOM ET AL) 20 October 1998 (1998-10-20) column 1, line 40 - line 58 ---	1,21
A	US 4 619 655 A (AMBROSE WALLACE W ET AL) 28 October 1986 (1986-10-28) column 1, line 12 - line 40 -----	1,21

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

7 March 2001

Date of mailing of the international search report

15/03/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Heck, G

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 00/10133

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 8705521 A	24-09-1987	EP 0259484 A	16-03-1988
EP 0664133 A	26-07-1995	RU 2077329 C	20-04-1997
		DE 69413513 D	29-10-1998
		DE 69413513 T	27-05-1999
		DK 664133 T	14-06-1999
		AT 171378 T	15-10-1998
		ES 2125470 T	01-03-1999
		WO 9503074 A	02-02-1995
US 5824087 A	20-10-1998	AU 2218395 A	30-10-1995
		DE 19581923 T	12-02-1998
		WO 9527518 A	19-10-1995
		GB 2301531 A,B	11-12-1996
		ZA 9502880 A	21-12-1995
US 4619655 A	28-10-1986	CA 1241030 A	23-08-1988

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Intern. Aktenzeichen

PCT/EP 00/10133

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 A61L24/00 A61L27/58 A61L27/42

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61L

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 87 05521 A (UNIV NEW JERSEY MED) 24. September 1987 (1987-09-24) in der Anmeldung erwähnt Seite 3, Zeile 10 - Seite 4, Zeile 16 Seite 10, Zeile 1 - Zeile 23	1-27
A	EP 0 664 133 A (OSTIM AOZT) 26. Juli 1995 (1995-07-26) in der Anmeldung erwähnt Zusammenfassung	1-27
A	US 5 824 087 A (ASPDEN RICHARD MALCOM ET AL) 20. Oktober 1998 (1998-10-20) Spalte 1, Zeile 40 - Zeile 58	1, 21
A	US 4 619 655 A (AMBROSE WALLACE W ET AL) 28. Oktober 1986 (1986-10-28) Spalte 1, Zeile 12 - Zeile 40	1, 21



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

7. März 2001

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

15/03/2001

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Heck, G

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/10133

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 8705521 A	24-09-1987	EP 0259484 A	16-03-1988
EP 0664133 A	26-07-1995	RU 2077329 C	20-04-1997
		DE 69413513 D	29-10-1998
		DE 69413513 T	27-05-1999
		DK 664133 T	14-06-1999
		AT 171378 T	15-10-1998
		ES 2125470 T	01-03-1999
		WO 9503074 A	02-02-1995
US 5824087 A	20-10-1998	AU 2218395 A	30-10-1995
		DE 19581923 T	12-02-1998
		WO 9527518 A	19-10-1995
		GB 2301531 A, B	11-12-1996
		ZA 9502880 A	21-12-1995
US 4619655 A	28-10-1986	CA 1241030 A	23-08-1988